FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

N° 351

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

YUEN Sing-tsong

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 11 Septembre 1898, à Tientsin (Chine)

ÉTUDE COMPARATIVE DES SOUCHES DE VACCIN ANTIVARIOLIQUE

Président : M. le Professeur P.-J. TEISSIER

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
ÉDITEUR
26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e Arr.)

1929

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

YUEN Sing-tsong

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 11 Septembre 1898, à Tientsin (Chine)

ÉTUDE COMPARATIVE DES SOUCHES DE VACCIN ANTIVARIOLIQUE

Président : M. le Professeur P.-J. TEISSIER

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e^ Arr.)

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER.
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBE.
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	CHIRAY	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychâtrie.	CLERC	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	DOGNON	Hygiène.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	DEBRÉ	Physique.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	DONZELOT	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.	DUVOIR	Médecine légale.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	ECALLE	Obstétrique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	FIESSINGER	Pathologie médicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.	GARNIER	Pathologie expérimentle
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.

MM.		MM.	
HARVIER. . . .	Pathologie médicale.	MONDOR. . . .	Pathologie chirurgicale.
HEITZ BOYER. .	Urologie.	MOURE.	Pathologie chirurgicale.
LOVEHACQUE. .	Anatomie.	MULON.	Histologie.
HUTINEL. . . .	Pathologie médicale.	OBERLING. . .	Anatomie pathologique.
JOYEUX.	Parasitologie.	OLIVIER. . . .	Anatomie.
LABBÉ HENRI. .	Chimie biologique.	PHILIBERT. . .	Bactériologie.
LARDENNOIS. .	Pathologie chirurgicale.	QUENU.	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE. . .	Oto-rhino-laryngologie.	RICHET Fils. .	Physiologie.
LEROUX. . . .	Anatomie pathologique.	SEZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
LEVY-SOLAL. .	Obstétrique.	VALLERY-RADOT (Pasteur). . .	Pathologie médicale.
LHERMITTE. .	Pathologie mentale.	VAUDESCAL. .	Obstétrique.
LIAN.	Pathologie médicale.	VELTER.	Ophtalmologie.
MATHIEU. . . .	Pathologie chirurgicale.	VERNE.	Histologie.
MERCIER F. . .	Pharmacologie.		
METZGER. . . .	Obstétrique.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET. . . .	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUENIOT. . . .	Obstétrique.	RETTERER. . .	Histologie.
LEQUEUX. . . .	Obstétrique.	ZIMMERN. . . .	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE. . . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . .	Clinique obstétricale.		

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE MORT EN FRANCE

A MA FAMILLE

A MES PARENTS

A MES CONDISCIPLES, CAMARADES

ET COMPATRIOTES

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-J. TEISSIER

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Professeur de clinique des maladies infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui nous a accueilli dans son service à différentes reprises, mais toujours avec la même bienveillance et qui nous fait le grand honneur de présider notre thèse.

Témoignage de respectueux attachement et de profonde reconnaissance.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur L. CAMUS

Directeur de l'Institut supérieur de Vaccine

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a donné d'utiles conseils pour ce travail et a mis très obligeamment à notre disposition la Bibliothèque de son Institut et celle de l'Académie de Médecine.

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène de la Faculté de Médecine

Chef des Services d'Hygiène de la Préfecture de Police

Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a reçu paternellement et nous a toujours aidé en nous prodiguant ses précieux conseils.

Qu'il nous permette d'exprimer ici, bien insuffisamment à notre gré, notre profonde gratitude et notre respectueuse affection.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur J. GAUTRELET

Professeur agrégé des Facultés de Médecine

Directeur du Laboratoire de Biologie Expérimentale

de l'Ecole des Hautes Etudes

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a accueilli dans son laboratoire en toute sympathie et dont les conseils ont été inestimables au cours de nos recherches sur le Réflexe linguo-maxillaire, effectuées sous sa direction.

Témoignage de profonde reconnaissance et de fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur M. DUVOIR

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker

A Monsieur le Docteur REILLY

Chef de laboratoire à l'Hôpital Claude-Bernard

A Monsieur le Docteur F. COSTE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a fait l'honneur de nous associer à une partie de ses travaux sur la scarlatine.

Témoignage de profonde gratitude et affectueuse amitié.

A Monsieur le Docteur CAMBESSÉDÈS

Ancien chef de clinique de la Faculté de Médecine

A NOS MAITRES
DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE

Monsieur le Doyen H. ROGER
Monsieur le Professeur Em. BRUMPT
Monsieur le Professeur JEANSELME
Monsieur le Docteur LANGERON
Monsieur le Docteur DYÉ
Monsieur le Docteur R. NEVEU

A TOUS NOS MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

A NOS MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

Monsieur le Professeur CALMETTE
Monsieur le Docteur MARCHOUX
Monsieur le Docteur LEGROUX
Monsieur le Docteur LOISEAU

I

INTRODUCTION

La question de l'étude comparative des souches vaccinales n'est pas nouvelle, mais elle reste toujours d'actualité. Maints travaux récents concernent, en effet, les uns des modifications apportées aux modes de préparation des souches vaccinales, les autres des changements relatifs aux procédés de conservation. D'autres encore ont trait au choix de l'animal producteur de vaccin ou à l'activité du virus vaccinal. Faut-il enfin rappeler qu'il y a peu de temps, sur l'initiative de la Société des Nations, le problème de l'atténuation du virus vaccinal a été étudié par une commission internationale qui s'est préoccupée des conditions d'obtention d'un vaccin-type demeurant toujours et partout égal à lui-même ?

D'autre part, certaines discussions actuelles ne sont pas sans rappeler celles qui eurent lieu du temps de Jenner. A cet égard, les documents du Musée de l'Institut supérieur de Vaccine de l'Académie de Médecine sont instructifs ; certains ouvrages et certaines lettres intéressants à lire, car s'y trouvent développés les arguments pour

ou contre la vaccination, ou bien en faveur de telle ou telle souche vaccinale. Ces mêmes questions sont débattues à nouveau par les travaux actuels.

Si la discussion, à laquelle prit part Jenner, sur le choix du cheval ou de la génisse comme animal vaccinifère, n'est plus intéressante aujourd'hui, cela tient à ce que l'on se procure plus facilement les génisses que les chevaux.

Les rapports de la variole et de la vaccine, sujet dont dualistes et unicistes reconnaissent l'importance à la fois scientifique et pratique, ont déjà été envisagés à l'époque de Jenner. Malgré le résultat constamment négatif des recherches entreprises par les expérimentateurs français éminents, tels que Chauveau, Kelsh, MM. P.-J. Teissier, L. Camus, L. Tanon, M. Duvoir, etc., ce problème attire encore les biologistes désireux de réussir la transformation du virus variolique en vaccine.

A la question de l'affaiblissement spontané du virus vaccinal, se rattachent les travaux qui ont pour but d'obtenir un vaccin plus actif par l'inoculation dans les substances cérébrales ou par le procédé du vaccin généralisé.

Le problème de l'encéphalite et de la méningite post-vaccinales a suscité pendant ces dernières années de nouvelles discussions sur la vaccination. Il semble que ce sujet soit de ceux qui peuvent être abordés sous les angles les plus variés sans qu'ils soient de longtemps épuisés.

Les investigations et les discussions auxquelles peut donner lieu la vaccine sont donc encore nombreuses.

Nous nous proposons, dans ce modeste travail, de faire une étude comparative des souches vaccinales qui ont été employées depuis JENNER, en passant en revue les divers procédés d'obtention utilisés. Nous indiquerons les résultats qu'ils ont donnés, les avantages qu'on en a tirés et les accidents qu'on a pu observer, afin de montrer qu'à notre avis, le vaccin glycériné de génisse, qui est une des variétés les plus anciennes, est, jusqu'à nouvel ordre, le meilleur de tous.

En outre, nous désirons montrer qu'en matière de vaccination, un contrôle vigoureux du vaccin est de toute nécessité pour garantir la valeur d'une souche vaccinale et pour éviter toute incrimination dans les accidents dits post-vaccinaux. Les excellents résultats qu'on a obtenus par ce système de contrôle, tel qu'il est réalisé à l'Académie de Médecine, nous permettent de considérer qu'un Institut de contrôle de vaccins est un organisme indispensable en matière de prophylaxie antivariolique.

II

VACCINATION DIRECTE

Nous rappellerons dans ce premier chapitre les premiers essais qui furent tentés par Jenner et les procédés qui furent proposés ou envisagés par lui pour répandre l'usage de la vaccine. On oublie quelquefois que, si ce grand savant fut le créateur de la vaccination, il fut aussi un véritable apôtre qui chercha à la rendre pratique, à la répandre. Ses efforts, souvent discutés par ses contemporains, eurent pour but de trouver les procédés de conservation de la pulpe. Cette partie de son travail, moins connue des médecins, apparaît bien clairement lorsqu'on lit les lettres de Jenner, celles de Husson et d'autres médecins, lettres que nous avons pu consulter dans les collections de l'Institut supérieur de vaccination et que M. Lucien Camus a bien voulu nous permettre de consulter.

Au début, on ne disposait, en effet, d'aucun moyen de conserver la pulpe et il en fut ainsi pendant près d'un siècle. On l'a désigné sous la dénomination de vaccination animale, de vaccination de pis à bras, d'homme à

homme, etc., et bien qu'actuellement il ne soit plus employé, il présente néanmoins un intérêt historique qui nous autorise à les rappeler brièvement.

En mai 1796, le cow-pox a été déclaré dans une ferme de Berkeley, et une servante nommée Sarah Nelmes, blessée à la main droite en soignant une vache, présentait à l'endroit de la blessure, quelques jours après, un gros bouton pustuleux, puis deux autres plus petits au poignet. Jenner inocula pour la première fois, le 14 mai, le jeune Phipps, âgé de 8 ans, avec du pus prélevé sur la grosse pustule de cette servante et en l'insérant sur le bras de Phipps. Le vaccin a eu une évolution absolument normale et Jenner a pu vérifier l'efficacité de la vaccination en inoculant la variole à James Phipps, qui s'est montré immunisé.

Cette méthode de bras à bras avec le vaccin humanisé a été employée depuis cette époque jusqu'en 1810, où Jennero Galbiati, à Naples, proposa l'emploi direct de vaccin de génisse pour éviter les contaminations syphilitiques qui semblaient se multiplier. On pratiquait alors la vaccination en prélevant directement le pus sur la génisse et en inoculant séance tenante sur le bras de l'individu à vacciner.

En France, des discussions se sont élevées à propos des contaminations possibles de la syphilis par la méthode d'inoculation de bras à bras, et en 1864, le Docteur Viennois, de Lyon, indiqua l'emploi de la lymphe de génisse. Comme la syphilis n'existe pas chez les bovidés, sa transmission par la lymphe vaccinale est, par suite, impossible.

Le Docteur Lannois se rendit à Naples, où cette méthode était en usage depuis Galbiati (1810), perfectionnée plus tard par Negri, et il ramena une génisse inoculée avec le virus italien. A partir de cette époque, on substitua la méthode de vaccination animale à l'ancienne méthode d'inoculation de bras à bras. Mais cette méthode présenta, comme on peut très facilement le concevoir, de nombreux inconvénients ; notamment, il fallait avoir toujours des génisses prêtes à fournir de la lymphe et souvent, pour faire la vaccination à un endroit un peu éloigné, on était obligé de transporter la génisse.

III

VACCIN GLYCÉRINÉ

Les inconvénients et les dangers de la vaccination d'homme à homme conduisirent à chercher d'autres modes de conservation du vaccin. L'entretien par la génisse ne permettait pas de disposer régulièrement d'une grande quantité de pulpe vaccinale. Dès le début, Jenner considérait déjà la méthode directe de la vache à l'homme trop peu pratique. Il fallait réserver des jours spéciaux correspondant aux périodes de maturation des pustules ou entretenir continuellement des génisses inoculées. Toutes ces raisons entravaient la diffusion de la vaccination et ne permettaient pas de justifier l'obligation des vaccinations.

Les modes d'envoi de la pulpe dans des tubes de verre enfermés dans un étui en bois, dans l'intérieur d'une plume d'oie, entre deux lames de verre, firent rechercher un milieu qui s'opposerait à la macération de la pulpe, c'est-à-dire un milieu de conservation. En 1866, Muller proposait la glycérine et montra que la lymphe glycérinée pourrait se conserver virulente pendant un mois, à

condition d'être maintenue à une température peu élevée et toujours égale.

Dans des différentes villes, ce procédé fut étudié. Il eut, comme tout ce qui est nouveau, ses protagonistes et ses détracteurs ; mais peu à peu, les soins apportés à la préparation de la glycérine, à la récolte du vaccin, les procédés de broyage perfectionnés et surtout, vers 1900-1910, les systèmes de conservation par le froid préconisés dans un mémoire paru au *Report of the medical officer* (1908-1909), par Frank-R. Blaxall et H.-S. Tremlin, perfectionnés par Kelsh, Camus et Tanon, à l'Institut supérieur de vaccination, firent définitivement abandonner tout autre procédé de conservation.

Nous décrirons simplement le procédé de conservation par le froid dans des frigorifiques, sans insister très longuement sur lui. Il est, en effet, adopté dans tous les instituts vaccinogènes et permet de garder les pulpes actives pendant un espace de cinq années.

Appareils. — On emploie d'ordinaire les appareils frigorifiques destinés à produire de la glace de façon industrielle, mais on obtient des résultats encore supérieurs avec les frigorifiques du type « *Audiffren* », tels qu'ils ont été préconisés en cette matière par M. Camus.

Nous citerons quelques passages de son article dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* de mai 1911, et qui résument parfaitement tous les avantages de la conservation par le froid :

« Les vaccins conservés à — 10° ou — 15° restent actifs pendant des années et leur flore microbienne ne se modifie pas d'une façon appréciable.

« Nous avons vu aussi que la pulpe en vrac, sans glycérine, conserve, grâce à la congélation, toutes les qualités qu'elle possède au moment de sa récolte. Plus récemment, j'ai exécuté un certain nombre d'examens de pulpes restées longtemps à la température de — 15° à — 18° et les résultats se sont montrés encore très satisfaisants. Un vaccin gardé à la glacière deux mois avant d'être porté au frigorifique, était encore actif après plus de deux ans. Un autre, d'abord conservé en vrac sans glycérine pendant un an, puis préparé avec de la glycérine et remis encore un an au frigorifique, a donné de belles pustules deux ans après sa récolte.

« Le fait est donc bien établi : la température de — 5° à — 20° est favorable à la conservation du vaccin et il serait tout à fait injusticiable d'attendre de plus nombreuses vérifications pour mettre en pratique un procédé qui donne de tels avantages et une telle sécurité pour la constitution des réserves. Le frigorifique doit donc être utilisé d'une façon courante dans les Instituts qui ont l'obligation de posséder des approvisionnements. »

M. L. Camus disait encore :

« Soumis aux basses températures, le vaccin purifié conserve son activité, tout comme le vaccin impur, il devient alors possible aux Instituts producteurs de s'approvisionner en vaccin pur. Le pourcentage de succès des vaccinations pratiquées avec le vaccin pur à sa sortie du frigorifique se trouve être aussi satisfaisant qu'on peut le désirer.

Il est encore d'autres considérations que l'on peut faire valoir en faveur de l'adoption du frigorifique ; c'est

d'abord la possibilité de faire une culture intense du vaccin, au moment où il est le plus facile de se procurer les animaux appropriés et à l'époque où le travail de l'Institut vaccinogène s'y prête le mieux ; c'est également un moyen de se soustraire aux influences si gênantes de certaines épizooties telles que la fièvre aphteuse, qui rend, de temps à autre, la culture du vaccin impossible ou très difficile ; c'est encore la grande facilité donnée aux manipulations que nécessite la préparation des pulpes. »

En Allemagne, on emploie l'appareil Frigolo, qui demande des soins très minutieux et exige des remplissages journaliers d'un mélange de glace et de sel. Par contre, l'appareil Singrun, à fonctionnement électrique, est excessivement pratique, s'il est muni du système automatique de Camus, comme il est installé à l'Institut supérieur de Vaccine.

« L'appareil de Singrun-Audiffren est de beaucoup préférable au Frigolo », disait M. Voigt, de Humbourg, et il ajoutait : « Avec cet appareil, on éviterait la dépense spéciale pour l'appareil Frigolo, de sorte qu'alors cet appareil reviendrait moins cher que le Frigolo, ce qui compenserait les frais d'achat plus élevés. »

IV

RÉACTIVATION DU VACCIN

L'emploi du vaccin glycériné a permis de constater que le virus perd de sa virulence au fur et à mesure qu'il vieillit. Cette perte de virulence, sur laquelle nous ne voulons pas nous étendre, est due à des causes bien connues maintenant :

1° Affaiblissement par passages successifs sur la même génisse ;

2° Affaiblissement par la chaleur ;

3° Affaiblissement par le vieillissement.

Il était donc important de trouver un procédé de réactivation ou de conservation du vaccin. En ce qui concerne ces deux derniers, comme nous avons vu dans le chapitre précédent, on est parvenu à des résultats excellents par l'emploi des frigorifiques. En ce qui concerne le premier, les difficultés croissantes pour maintenir malgré tous les efforts une souche active sur la génisse, conduisirent à essayer les passages par diverses espèces. C'est ainsi qu'on fut conduit à employer :

Le bufflon. — En Indochine, M. Calmette a utilisé le bufflon, qui a donné des souches dont l'activité a été plus longtemps persistante.

L'âne. — En Europe, l'âne, qui a été proposé par Chaumier, donne un vaccin très actif, mais toujours beaucoup plus souillé de germes adventices que les autres vaccins. Malgré tous les efforts faits pour stériliser la peau de l'animal, il n'a pas été possible d'obtenir une diminution très notable de ces germes.

Le lapin. — Il fallait donc trouver un autre procédé. MM. Calmette et Guérin ont montré le parti excellent qu'on pouvait tirer du lapin à la fois pour le contrôle du vaccin et pour faire la régénération des semences. Cette dernière particularité fut surtout mise en lumière par M. L. Camus.

Rétrovaccin. — D'autres procédés ont été préconisés. Ce sont les rétrovaccins de Voigt, procédé bien connu et très employé en Allemagne, qui a l'inconvénient de ne permettre de récolter qu'une petite quantité de vaccin.

Autres animaux. — Quant au singe, au porc, au dromadaire, etc., il n'est nécessaire que d'en faire mention.

Variolo-vaccine. — Le procédé qui a eu peut-être le plus de retentissement, c'est celui qu'on a appelé la variolo-vaccine. Cette question est le point de discussions permanentes et contradictoires entre l'Ecole française et les Ecoles étrangères, en particulier l'Ecole allemande. Cette dernière pense avoir réussi la transformation de la variole humaine en vaccine. Mais depuis Chauveau, l'Ecole française, plus particulièrement à l'appui des tra-

vaux de MM. Teissier, Kelsh, Camus, Tanon et Duvoir, n'a jamais obtenu ce résultat positif dans les expériences des Allemands.

Ils ont mis en lumière l'erreur possible des contaminations spontanées de la génisse en expérience par la vaccine dans un lieu vaccinogène.

L'identité de la variole et de la vaccine admise par l'Ecole allemande et développée comme telle dans les traités classiques en Allemagne, a été toujours combattue par Hervieux. A la suite des publications de Thiele (1836) et de Ceels (1838), annonçant les succès de transformation variolo-vaccinale, et les conclusions négatives de la Commission lyonnaise, des discussions se sont soulevées à l'Académie de Médecine. Mais Chauveau et ses collaborateurs ont pu, par leurs travaux, mettre fin à ces discussions.

Chauveau a dû intervenir de nouveau à propos des publications des recherches de Voigt, Fischer, Eternod, Haccius et Pfeiffer. En 1908, au Congrès de Hambourg, Steimpf annonça les résultats heureux de la variolo-vaccine et, cette fois encore, ces confirmations n'ont pas été obtenues dans les expériences faites par MM. Teissier, Tanon et Duvoir, à l'Hôpital Claude-Bernard, en concert avec celles de MM. Kelsh et Camus, à l'Institut supérieur de Vaccine à l'Académie de Médecine. Ces auteurs ont inoculé la variole aux différentes espèces animales, à l'Hôpital Claude-Bernard, tantôt avec la pustule fraîchement recueillie du malade, tantôt avec les produits envoyés d'autres endroits, et ont pratiqué à l'Institut supérieur de Vaccine des scarifications à blanc aux

génisses placées à l'étable des génisses vaccinifères. Or, tandis que l'expérience à Claude-Bernard donnait des résultats négatifs, les génisses inoculées à blanc à l'Institut supérieur de Vaccine donnèrent une éruption vaccinale (fig. 1 et 2).

Ceci démontre incontestablement que les génisses sont extrêmement réceptives à la vaccine et que, dans les lieux vaccinogènes, les génisses présentent souvent des contaminations vaccinales spontanées. Comme les auteurs allemands ont expérimenté dans les Instituts vaccinogènes, il est possible que certains de leurs résultats heureux n'étaient dus qu'à une contamination fortuite de la vaccine et non pas à une transformation de la variole à la vaccine. D'ailleurs, l'expérience de Mœvius (1908) a confirmé cette hypothèse. Gaudcheau a également observé des faits analogues en Indochine, dans les expériences sur les bufflons.

Nous pouvons résumer en citant les conclusions de M. Duvoir :

1° La théorie de l'identité de la variole et de la vaccine est une hypothèse séduisante, mais la démonstration scientifique de cette identité n'est pas encore faite ;

2° La réalité de la transformation variolo-vaccinale ne nous semble pas établie. En effet :

a) Les tentatives de transformation variolo-vaccinale réalisées sur les animaux (19 veaux et 15 lapins) avec des semences varioliques récentes ou anciennes (lymphe hyaline ou purulente, pulpe, croûtes) — l'inoculation au singe a établi la virulence plus grande de la lymphe

Fig. 1.

Fig. 2.

hyaline fraîche — ont échoué comme celles de la plupart des expérimentateurs français.

b) Les inoculations à blanc pratiquées à l'Académie de Médecine ont prouvé la facilité des contaminations vaccinales accidentelles, et, par suite, diminué la portée des expériences réalisées dans les Instituts vaccinogènes.

D'autres expériences sont en cours actuellement au laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard et les résultats obtenus jusqu'à maintenant n'ont pas pu changer notre opinion sur la variolo-vaccine.

V

LE VACCIN PURIFIÉ ET LE VACCIN SEC

La pulpe vaccinale fraîchement recueillie renferme toujours une quantité appréciable de microbes adventices. Ceux-ci sont constitués principalement par des staphylocoques et des subtilis comme ont montré les recherches faites par Vallin, Hervieux, Chaumier, Kelsh, Camus et Tanon. Ces trois derniers auteurs ont démontré en même temps que la réaction cutanée, après l'inoculation du vaccin stérile et du vaccin non épuré, reste à peu près la même. Parfois même, ils ont constaté que le vaccin amicrobien donne une réaction plus forte que celle d'un vaccin non épuré. Néanmoins, si le nombre de ces microbes est trop élevé, ils peuvent être nuisibles ou même funestes.

Depuis l'emploi des frigorifiques pour la conservation de la pulpe vaccinale, cette question est résolue d'elle-même.

Deux procédés avaient été employés pour essayer de diminuer le nombre de microbes adventices : ce sont, d'une part, le vieillissement, et d'autre part la désinfec-

tion. Le vieillissement débarrasse la pulpe des microbes dans un espace de temps d'un mois ou deux mois, suivant la qualité des espèces. Les recherches qui ont été faites sur ce sujet, et particulièrement celles de l'Institut supérieur de Vaccine, ne laissent aucun doute à cet égard.

Nous reproduisons ci-après les tableaux donnés par MM. Kelsh et Tanon, en 1906, à l'Académie de Médecine :

Nombre de microbes dans une goutte

(soit : 0 gr. 0297)

Pulpe n° 64 :

1er jour.	300	microbes.
11e jour.	600	—
16e jour.	18.800	—
(S'est trouvé exposé accidentellement à l'air)		
30e jour.	200	microbes.
39e jour.	Stérile.	
48e jour.	—	

Pulpe n° 74 :

1er jour.	2	microbes.
3e jour.	1.128	—
5e jour.	2	—
9e jour.	17	—
11e jour.	54	—
13e jour.	4	—
19e jour.	2	—
20e jour.	44	—
23e jour.	Stérile.	
26e jour.	135	microbes.
29e jour.	Stérile.	

Pulpe n° 75 :

1er jour.	435 microbes.
17e jour.	Stérile.
18e jour.	—

Pulpe n° 63 :

40e jour.	100 microbes.
53e jour.	Stérile.

Pulpe n° 72 :

9e jour.	397 microbes.
15e jour.	1 —
16e jour.	152 —
19e jour.	95 —
22e jour.	33 —
24e jour.	Stérile.
26e jour.	—
31e jour.	18 microbes.

Pulpe n° 77 :

1er jour.	Stérile.
18e jour.	4 microbes.
22e jour.	25 —
27e jour.	51 —

Pulpe n° 61 :

34e jour.	300 microbes.
43e jour.	100 —
47e jour.	400 —
55e jour.	Stérile.

Pulpe n° 68 :

1er jour.	Stérile.
3e jour.	400 microbes.
16e jour.	Stérile.
44e jour.	—

Pulpe n° 67 :

1er jour.	Stérile.
7e jour.	—
14e jour.	—
42e jour.	—
44e jour.	—
46e jour.	—
50e jour.	—

Pulpe n° 65 :

1er jour.	300 microbes.
4e jour.	Stérile.
7e jour.	700 microbes.
(S'est trouvé accidentellement exposé à l'air)	
16e jour.	Stérile.
21e jour.	—
22e jour.	—
25e jour.	—
32e jour.	—
37e jour.	—
39e jour.	—
45e jour.	—

Pulpe n° 43 :

97e jour.	Stérile.

Pulpe n° 60 :

49e jour.	Stérile.

Pulpe n° 77 :

1er jour.	Stérile.
18e jour.	4 microbes.

Ils émettaient la conclusion suivante : « Le vieillissement débarrasse rapidement la pulpe de ses germes adventices. » Et ils disaient : « A notre avis, le vieillis-

sement dans la glycérine doit être considéré comme une opération d'une nécessité contingente, dont l'indication demeure subordonnée au degré de souillure du vaccin, et par conséquent, doit être réglée par le contrôle bactériologique de ce dernier. Il est évident que l'imposer systématiquement à des récoltes qui sont bactériologiquement pures, ou à peu près, c'est commettre une opération malheureuse, puisqu'elle est non seulement inutile, mais risque de devenir préjudiciable sans profit par ailleurs, au moteur pathogène même de la vaccine. »

En ce qui concerne la désinfection, il est évident que la solution est difficile à trouver, puisqu'il est nécessaire que le produit employé ne fasse pas disparaître l'agent pathogène. Des recherches qui ont été effectuées sur ce sujet nous conduisent aux conclusions suivantes, qui sont émises par MM. Kelsh et Tanon :

« Quoi qu'il puisse en être, nous estimons que les parasites du vaccin qui ont suscité tant de préoccupations aux Instituts producteurs depuis douze ans, peuvent être réduits à une proportion infime, négligeable, dans la pratique des inoculations, par les soins apportés à la préparation de la pulpe, et qui, tout bien considéré, ni leur quantité, ni leur qualité ne justifient les macérations prolongées de cette dernière dans la glycérine, ni surtout son traitement par divers agents chimiques, tels que le chloroforme, le biborate de soude, les acides borique et phénique, la saccharine, etc., dont l'action germicide a été préconisée récemment et recommandée de préférence à celle du vieillissement. A notre avis, toute agression contre les microbes soi-disant adventices des pulpes,

quelle que soit sa nature, a toute chance d'atteindre le germe spécifique du même coup que les autres, par conséquent, être considérée comme suspecte dans la pratique. Rien ne vaut une bonne sélection et une préparation rigoureusement aseptique de la pulpe, pour lui garantir à la fois l'efficacité et l'innocuité. Les infiniment petits qui viennent à y trouver accès dans ces conditions sont aussi insignifiants par leur nombre que par leur qualité ; ils rendent l'épuration bien superflue. »

L'épuration du vaccin par l'essence de girofle a été préconisée par Frank-R. Blaxall et étudiée par Belin, de Blasi, etc., qui donne dans les mains des expérimentateurs précités d'excellents résultats. L'emploi de l'éther a été proposé par Fornet, qui est aussi une méthode efficace pour épurer le vaccin, tout en conservant sa virulence.

En somme, la purification du vaccin ordinaire s'obtient par différents procédés, soit par l'action mélangée des agents physiques, soit par l'action limitée de certaines substances chimiques. L'une et l'autre méthode utilisent la propriété que possède le virus vaccinal d'être plus résistant aux causes de destruction que les microbes avec lesquels on le rencontre dans les pustules. M. L. Camus a particulièrement étudié cette résistance plus grande de la vaccine et a comparé les courbes de la disparition des germes adventices et la diminution d'activité spécifique d'un virus vaccinal. Il a montré qu'il existe, quand on arrête à temps l'action de l'agent destructeur, la chaleur ou des substances chimiques, un espace de temps où les germes adventices sont complè-

tement détruits et l'agent spécifique du vaccin reste encore virulent.

Soit, par exemple, la courbe AVT', qui représente la diminution progressive de l'activité d'un vaccin sous l'influence du vieillissement, c'est-à-dire l'action affaiblissement de la glycérine à une température déterminée

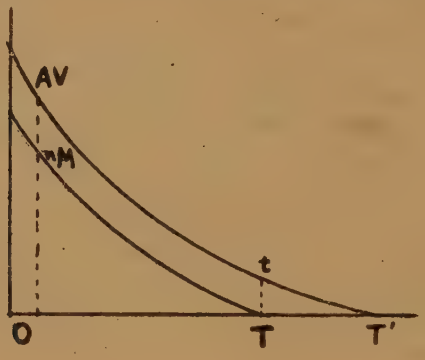


Fig. 3.

et, dans les mêmes conditions, la courbe nMT, qui représente la diminution des germes adventices dans la même préparation ; on voit qu'après le temps OT, les germes adventices sont complètement disparus et, à ce moment, le vaccin a encore une activité spécifique représentée par l'ordonnée Tt ; si on inocule à ce moment le vaccin, il sera capable de donner naissance à un certain nombre de pustules et il aura encore une durée de résistance, TT'. Après un certain temps, OT', la préparation n'a plus ni activité microbienne, ni activité spécifique. Les deux courbes conservent leur parallélisme à des températures variées, mais plus la température est élevée, plus les courbes s'inclinent rapidement et plus il est difficile d'observer la séparation entre les points T et T' ; ces deux

points ont l'air de se confondre, les microbes et le virus vaccinal semblent disparaître en même temps. Au contraire, les deux points T et T' s'écartent beaucoup si la température est peu élevée, c'est-à-dire si la destruction des germes adventices et celle du vaccin se produisent lentement.

Actuellement, la S. D. N. a remis cette question à l'étude et il est probable qu'elle recevra une solution conforme à celle que nous indiquons.

Toutefois, elle se heurte à d'assez nombreuses difficultés pour qu'on soit en droit de se demander si une solution définitive lui sera prochainement donnée.

Le vaccin sec. — De nombreux essais ont été tentés depuis Frappoli, par Magotta, Warlomont, Reissner, Schalme et Mme Phisalix, Camus, etc., qui tous ont obtenu des préparations se conservant plus longtemps que la pulpe glycérinée, mais cependant incapable de garder d'une manière fixe leur virulence. La forme de comprimé qu'on délaye dans de l'eau glycérinée au moment de l'usage, a permis de réaliser un progrès en soustrayant l'intérieur du comprimé à l'action de la lumière.

Toutefois, ces préparations étaient loin de pouvoir prendre la place de la pulpe glycérinée. Les essais qui avaient été faits permettaient de penser que le vaccin sec en comprimé résistait mieux à la chaleur et à la lumière. Or, pour les pays chauds, il était important de chercher à utiliser ce procédé. On sait les difficultés qu'ont toujours rencontré les vaccinateurs pour transporter dans les régions tropicales, loin des bases, le vaccin glycériné :

procédés de tronc de bananier, de compresses humides, du sable mouillé dans une musette, de boîte de conserve enveloppée de coton, de Bouteille Thermos, etc., etc.

C'est dans cet esprit que M. Camus essayait un vaccin sec par enrobement de la pulpe dans de la gomme arabique et conservé dans le tube, où le vide est complet. Essayé par Joyeux, à Kan-Kan, Sorel et Arlo à la Côte d'Ivoire, ce vaccin se montrait actif même après plusieurs mois sans aucune précaution de préservation.

En 1911, M. L. Camus a encore perfectionné sa méthode en complétant la dessication en présence d'acide phosphorique et en ajoutant un appareil de condensation à l'air liquide au voisinage de la trompe à mercure.

Au cours d'une mission au Cameroun, M. Tanon put faire voyager du vaccin dans une cantine sans aucune précaution. Essayé au Mozambique, le vaccin se montrait aussi efficace que le vaccin frais, et une autre quantité de vaccin ramené à Paris donnait le même résultat.

Actuellement, ce mode de vaccination est utilisé dans toutes les colonies françaises et même étrangères.

Le vaccin voyage par la poste et peut être utilisé même en Afrique Equatoriale sans qu'il n'ait rien perdu de sa virulence.

Plus récemment, dans le rapport général sur les vaccinations et revaccinations de 1927, par M. L. Camus, nous notons qu'au Tchad, où la variole règne en permanence depuis de nombreuses années, le seul vaccin pratiquement utilisable et donnant toujours un pourcentage de succès très élevé semble être le vaccin sec.

VI

CULTURE DE LA VACCINE ET NEURO-VACCINE

Nous ne faisons que mentionner les recherches sur les cultures *in vivo* du virus vaccinal dans les organes, autres que la peau : cornée, testicules, cerveau, etc. La culture dans les testicules, notamment chez le lapin, a donné des résultats très intéressants, puisqu'elle permet de conserver le virus et aussi de le multiplier aseptiquement. L'étude de la culture du virus dans les organes des animaux vivants conduisit à un nouveau mode de préparation du vaccin. Nous voulons parler de la neuro-vaccine.

Depuis les études de A. Marie d'une part, et d'autre part de Levaditi, Harvier et Nicolau, en 1921, on est arrivé à cultiver le virus vaccinal dans le cerveau après passage dans le testicule du lapin et à obtenir un neuro-vaccin qui est un virus fixe et qui tue en quatre à six jours un lapin à la dilution de dix-millionnième. Ils ont par suite classé le virus de la vaccine en dermotrope et neurotrope.

Le neuro-vaccin est pur dès l'origine, puisque le cer-

veau des lapins morts d'encéphalite vaccinale donne toujours, au point de vue bactériologique, une culture négative. Il est, par contre, très virulent. Il peut être conservé dans la glycérine, ou mieux dans le jaune d'œuf glycériné ou dans la lécithine. Les animaux réceptifs pour le neuro-vaccin sont avant tout le lapin, puis le cobaye, la souris, le rat, le chat, la génisse, le coq, la poule, le singe et enfin l'homme. Chez ce dernier, il détermine des pustules typiques qui confèrent l'immunité. Cependant, il donne des réactions souvent plus fortes qu'avec le vaccin ordinaire. M. L. Camus a fait des expériences sur le lapin avec la neuro-vaccine. Il a constaté que celle-ci est d'activité inférieure à celle d'un bon vaccin cultivé sur la peau et expose à de nombreux insuccès, et de plus elle a une qualité inférieure, puisqu'elle donne fréquemment sur le lapin des nécroses qui se voient parfois chez l'homme. La neuro-vaccine est pure au point de vue bactériologique, mais on sait, depuis les travaux de Kelsh, que les microbes adventices n'ont qu'un intérêt insignifiant.

MM. Blanc et Caminopétros concluent de leurs recherches qu' « entre la neuro-vaccine et la dermo-vaccine, il n'y a qu'une différence portant sur la plus ou moins grande richesse en germes et non pas sur l'existence de caractères nouveaux acquis et stables. » M. Camus a dit : 1° « J'ai constaté que la « neuro-vaccine Levaditi » est tout autre chose que ce que j'avais obtenu en injectant du vaccin purifié dans le cerveau. Mes injections faites dans le cerveau du lapin avec du vaccin pur et très dilué, n'ont tué qu'exceptionnellement ces animaux ;

avec la « neuro-vaccine Levaditi », j'ai injecté de semblable façon trois lapins et les trois animaux sont morts en quatre jours ;

« 2° Les inoculations cutanées de mon vaccin m'ont toujours donné de nombreuses pustules vaccinales, tout à fait typiques, alors que la « neuro-vaccine Levaditi » en inoculations cutanées ne donne pas toujours de très nombreuses pustules typiques, ou du moins les pustules qu'elle donne s'accompagnent de pustules plus ou moins atypiques et qui parfois ne ressemblent que de très loin, ou même plus du tout, aux pustules vaccinales ordinaires ;

« 3° La formation des pustules atypiques dans l'inoculation cutanée de la neuro-vaccine au lapin, peut s'accompagner, comme je l'ai vu dans un cas, d'une éruption secondaire d'éléments qui ressemblent quelque peu à de la vaccine et qui ne s'observent jamais à la suite de l'inoculation d'un vaccin ordinaire. En somme, la « neuro-vaccine Levaditi » est un produit nouveau, différent de la vaccine ordinaire. Est-ce de la vaccine transformée ? Est-ce un vaccin plus virulent ?

« C'est peut-être de la vaccine transformée, mais ce n'est pas de la vaccine plus virulente, et cela pour les raisons que j'ai dites, à savoir que ce vaccin donne lieu, chez l'animal, à l'évolution de pustules vaccinales peu nombreuses, et, chez l'homme, à un faible pourcentage de succès. »

Pour M. L. Camus, la « neuro-vaccine Levaditi » apparaît comme étant un mélange de vaccin pur ordinaire et d'un autre virus qui est, soit du virus vaccinal modifié,

soit un autre virus, et il dit : « L'existence de ce mélange, j'en trouve l'indication dans une de mes expériences : en même temps que le lapin que j'ai présenté à un certain nombre de nos collègues, j'ai inoculé un deuxième lapin avec la « neuro-vaccine Levaditi » et voici ce qu'a présenté cet animal : Du côté gauche, l'inoculation avec le vaccin ordinaire a donné lieu à une évolution pustuleuse normale, mais, du côté droit, l'inoculation avec la « neuro-vaccine Levaditi » plus ou moins diluée, a déterminé la formation d'éléments normaux beaucoup moins nombreux que de l'autre côté, et, en même temps, de quelques éléments atypiques, d'allure hémorragique et nécrotique. Ces derniers éléments ont été seulement moins nombreux, mais encore plus limités dans leur évolution, en étendue et en profondeur, que chez le premier lapin ; leur cacatrisation, bien qu'assez tardive, s'est faite assez simplement et mon attention n'aurait pas été retenue par ces quelques pustules irrégulières si je n'avais pas eu en même temps sous les yeux l'évolution tout à fait atypique de l'éruption du premier lapin. »

Il dit plus loin : « En somme, l'interprétation la plus rigoureuse des faits constatés, c'est que la neuro-vaccine se comporte comme se comporterait un mélange de vaccin ordinaire pur et d'un autre virus qui pourrait bien ne pas être de la vaccine. »

Et il conclut ainsi dans sa communication à l'Académie de Médecine, le 24 juillet 1923 :

« Le produit que l'on nous invite à expérimenter est intéressant ; il mérite d'être étudié au laboratoire, mais il est prudent de ne pas l'essayer sur l'homme. »

VII

ENCÉPHALITE POST-VACCINALE

Depuis les premières observations en Hollande et en Angleterre des phénomènes nerveux survenus chez les individus récemment vaccinés (huit jours, en général, après la vaccination), la question de l'encéphalite post-vaccinale a été soulevée en discussion. Les détracteurs de la vaccination antivariolique ont profité immédiatement de l'occasion pour entraver la bonne marche de la vaccination contre la variole. Au début de la vaccination, Waume, Chappon, etc., n'ont-ils pas accusé la vaccination responsable de la rougeole, de la scarlatine, de la varicelle, de l'urticaire, etc. ?

Malgré que cette question soit assez récente, nombreuses sont déjà les recherches pour essayer de trancher ce problème. Nous ne voulons pas nous étendre sur cette question qui est loin d'être résolue maintenant. Mais il nous suffit de dire :

1° Que ces cas d'encéphalite post-vaccinale se sont présentés seulement en Hollande, en Angleterre et un peu en Suisse, où les primo-vaccinations se font souvent chez

les adultes. A côté des chiffres considérables de vaccinations pratiquées dans le monde entier, ils ne sont aucunement une cause suffisante pour porter atteinte à la vaccination jennérienne ;

2° Que, de plus, dans les recherches effectuées jusqu'ici, on n'a jamais retrouvé le virus vaccinal dans le système nerveux — le cerveau et le liquide céphalo-rachidien — des individus morts de l'encéphalite post-vaccinale, ni n'a-t-on pu reproduire la maladie en série par inoculation ;

3° Que ces encéphalites post-vaccinales, d'après le récent rapport de la Commission de la S. D. N., se voient surtout dans la seconde enfance et presque jamais chez le nourrisson. Il suffit donc de faire la primo-vaccination pendant la première année de la vie pour éviter la crainte de l'encéphalite dite post-vaccinale.

Récemment, la S. D. N. s'est occupée de cette question et elle dit fort bien dans son rapport que l'encéphalite post-vaccinale est devenue un problème en soi et conclue que la vaccination n'a qu'un intérêt limité dans l'étiologie de l'encéphalite.

On a accusé la méthode de la vaccination : scarification, piqûre, etc., comme cause probable de l'encéphalite post-vaccinale. C'est ainsi que Clark, cité par Leak, a préconisé en Amérique une nouvelle méthode d'insérer le vaccin.

Elle consiste à faire de six à dix piqûres très superficielles au moyen d'une aiguille ronde, sur une surface de diamètre inférieur à 1/5 de centimètre carré, à travers une goutte de vaccin. L'aiguille doit être tenue parallè-

lement ou presque à la surface de la peau et insérée dans la peau (non pas à travers), à peine assez profondément pour pénétrer sous la couche de cellules plates superficielles et sans faire sourdre le sang. D'après les essais en Amérique, cette méthode a donné des résultats excellents.

VIII

CONTROLE DU VACCIN

Nous ne voulons pas terminer sans parler du contrôle du vaccin, qui est d'importance capitale pour mener à bonne fin la vaccination antivariolique, dont l'efficacité est plus d'une fois démontrée. Entre autres, nous ne citerons que l'exemple qui a été fourni par cette dernière guerre mondiale. Pendant la guerre de 1870, c'est-à-dire avant l'époque de la vaccination obligatoire en France, il y a eu dans l'armée française 125.000 cas de variole avec 23.470 décès, tandis que pendant cette dernière guerre, qui a duré quatre ans, la vaccination étant, heureusement obligatoire, on n'a constaté, pour une armée plus de 13 fois plus nombreuse, que 12 cas, dont un seul suivi de mort (fig. 4).

Nul ne saurait contester l'importance primordiale du contrôle des vaccins avant leur emploi. Sans ce contrôle, on agirait en aveugle et on exposerait les personnes soumises à la vaccination à un danger provenant de ce que le vaccin contient des germes pathogènes, surtout des germes à spores.

Nous donnons la technique exacte préconisée par MM. Wurtz et Camus, qui est constamment employée à l'Institut supérieur de Vaccine :

Le contrôle du vaccin comprend l'ensemble des opérations qui ont pour but de déterminer : 1° le degré de pureté ; 2° le degré d'activité du virus. Un vaccin ne peut être accepté ou refusé que d'après les résultats de ce double examen.

Souillure du vaccin. — Les souillures du vaccin lui viennent des produits divers qui se rencontrent à la surface de la peau des vaccinifères. Il est impossible, même avec les précautions les plus minutieuses, soit en inoculant la génisse, soit pendant le développement des pustules, soit pendant la récolte du vaccin, de les éviter complètement. Les préparations fraîches peuvent renfermer, avec des débris de l'épiderme, de nombreuses espèces microbiennes : cocci, bacilles, levures, moisissures variées.

Le séjour de la pulpe brute dans la glycérine ou dans tout autre liquide à action aseptique détruit un certain nombre de ces germes, et les préparations récentes ne contiennent, le plus souvent, comme espèces capables d'être cultivées, que quelques variétés de staphylocoques. Ces espèces microbiennes ne sont pas pathogènes pour l'homme et ne peuvent présenter d'inconvénient que par leur abondance excessive, qui entraîne parfois des réactions vives.

De tels vaccins, qui ne renferment pas d'espèces microbiennes pathogènes, mais qui sont très souillés de staphylocoques, ne sont pas, à proprement parler, de mauvais vaccins ; toutefois, ce sont des vaccins dont il faut retarder l'emploi et qu'il vaut mieux ne pas mettre en circulation. Les Instituts vaccinogènes savent d'ailleurs tous aujourd'hui purifier le vaccin et sont tous en mesure de livrer du vaccin pur et actif.

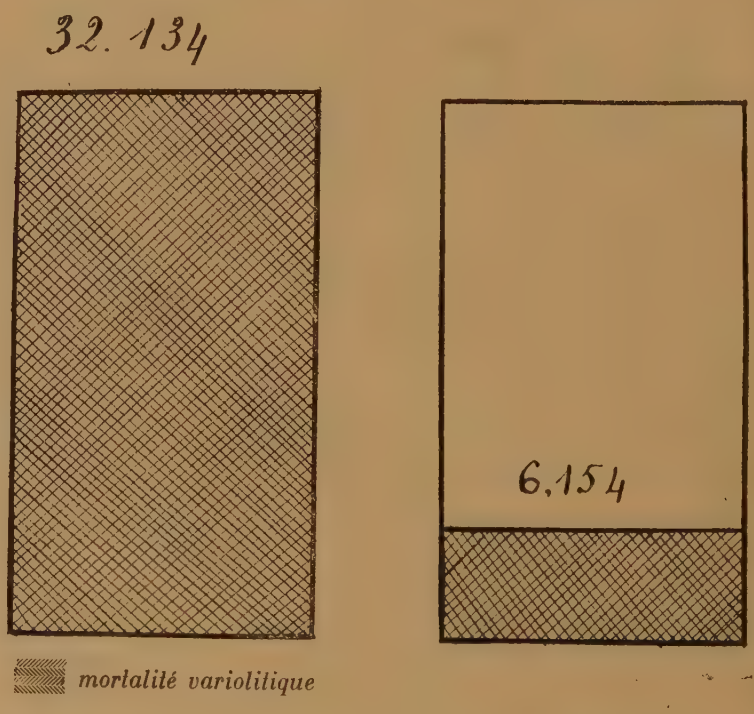
Il importe de se rappeler, toutefois, que les vaccins purifiés ont souvent une activité qui va rapidement en s'affaiblissant, aussi convient-il de les utiliser aussitôt leur réception. On ne saurait s'élever avec trop d'énergie contre toutes ces forma-

DIMINUTION DE LA MORTALITÉ VARIOLITIQUE

MORTA

PENDANT LES 20 ANNÉES
QUI ONT PRÉCÉDÉ LA V. O.
1884-1903

PENDANT LES 20 ANNÉES
QUI ONT SUIVI LA V. O.
1903-1922



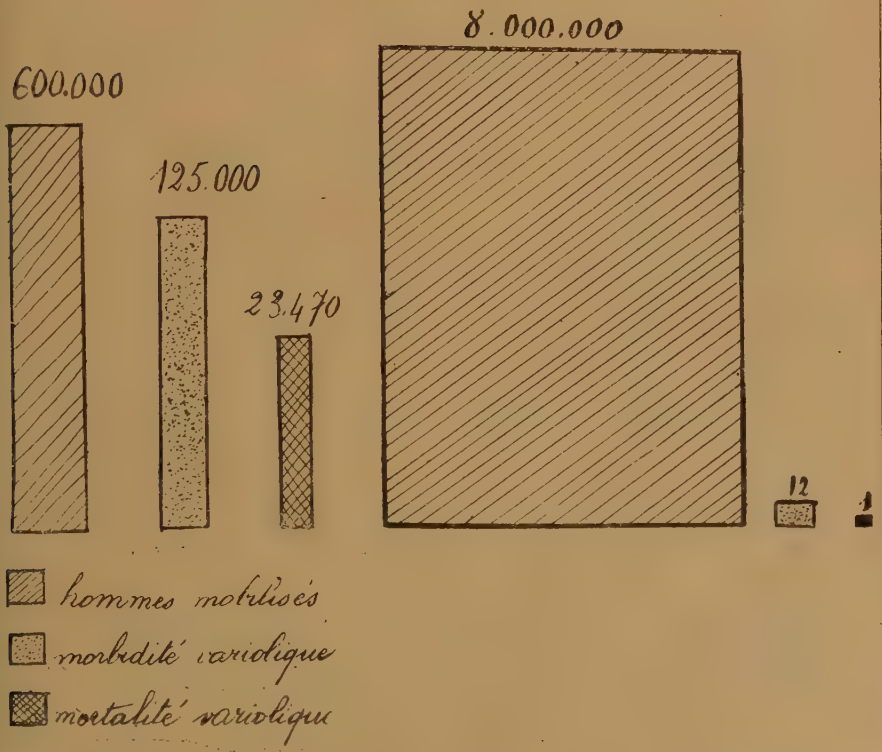
mortalité variolitique

DUE A LA VACCINATION OBLIGATOIRE

LITÉ

PENDANT LA GUERRE
DE 1870-1871

PENDANT LA GUERRE
DE 1914-1918



lités administratives qui obligent à emmagasiner le vaccin, en retardant l'emploi et l'exposent à subir l'influence fâcheuse de la température ambiante ou d'un vieillissement qu'il ne peut supporter sans dommage.

Il est donc indispensable que le vaccin destiné aux séances publiques soit commandé par le médecin-vaccinateur qui le recevra directement, sans retard, de l'Institut vaccinogène, pour le jour fixé. Dans tous les départements où cette mesure est déjà en vigueur, les résultats se sont montrés excellents.

I

Détermination du degré de pureté du vaccin

On détermine le degré de pureté d'un vaccin par l'emploi des méthodes bactériologiques ordinaires. Cet examen comprend, d'une part, la recherche qualitative des espèces microbiennes et, d'autre part, leur détermination quantitative. Nous n'indiquerons ici que les opérations simplifiées qui donnent de prompts renseignements.

Les pulpes vaccinales doivent être examinées macroscopiquement et microscopiquement. L'inspection préalable du tuble qui renferme la pulpe fera connaître si le produit est homogène, d'une coloration normale, s'il ne présente pas de débris de poils ou des bulles de gaz, indices d'un mauvais broyage, d'un tamisage incomplet ou d'une mauvaise conservation. L'observation microscopique directe de la pulpe étalée sur une lame, colorée ou non, permet encore de se rendre mieux compte de la finesse du broyage ; ce premier examen renseigne, en outre, sur la présence des germes étrangers ou de toute autre souillure récoltée avec la pulpe. On emploiera d'abord un faible grossissement, puis l'objectif à immersion. Puis on ensemencera la pulpe sur des milieux de culture.

Technique. — Pratiquement, il suffit d'ensemencer avec une goutte de vaccin, un tube de bouillon, un tube de gélose inclinée, et une boîte de Roux à la gélose, sur la pureté d'un

vaccin. Le tube de bouillon et le tube de gélose inclinée serviront pour l'examen qualitatif et la boîte Roux pour la numération des germes.

Un vaccin complètement purifié ne donne aucune colonie sur gélose ; un vaccin déjà très purifié pourra en donner encore une centaine dans la boîte de Roux ; enfin, un vaccin récent non purifié pourra en donner des milliers, voire même des centaines de mille. Les vaccins des deux premières catégories peuvent être acceptés s'ils sont actifs ; l'emploi de ceux de la dernière doit être ajourné. Les vaccins incomplètement purifiés ne seront acceptés que s'ils ne renferment aucune espèce pathogène (1).

II

Détermination de l'activité du vaccin

Un vaccin d'une pureté satisfaisante doit être aussi un vaccin actif ; on s'en assurera par l'inoculation expérimentale ; enfin, en dernier lieu, par un contrôle clinique.

La méthode de contrôle expérimentale que nous recommanderons ici consiste à étudier l'évolution de l'éruption sur la peau d'un lapin inoculé dans des conditions bien déterminées.

L'animal doit être vacciné superficiellement avec des dilutions et des volumes assez faibles pour que les éléments puissent évoluer séparément si la virulence du vaccin est faible. On ensemence donc trois surfaces de 40 à 60 centimètres carrés, délimitées, sur le dos rasé d'un lapin, avec 0 c. c. 3 de trois dilutions : l'une au 1/100, la seconde au 1/500, la troisième au 1/1000.

Cela donne, avec des vaccins actifs, des éruptions dont tous les éléments sont confluents.

Si le vaccin est moyennement actif, les éléments seront

(1) La présence de microbes pathogènes est tout à fait exceptionnelle d'ailleurs.

encore confluents sur la surface inoculée avec la dilution à 1/100, mais ils seront légèrement disséminés sur la surface qui a reçu la dilution à 1/500 et un peu plus sur la surface qui a reçu la dilution à 1/1000.

Avec des vaccins de faible activité, les éléments deviennent disséminés sur la surface qui a reçu le vaccin à 1/100 et très rares sur les surfaces inoculées avec les dilutions à 1/500 et 1/1000.

Concurremment à l'inoculation de ces trois dilutions de vaccin, la vaccination pratiquée sur le bord inférieur des narines par piqûres, et en trois points différents, avec du vaccin non dilué, doit donner de belles pustules. La vaccination de la muqueuse des lèvres par le même procédé donne aussi de beaux éléments. Si les pustules qui évoluent à l'endroit des piqûres sont petites, chétives, ou si quelques-unes de ces piqûres restent stériles, c'est que le vaccin est d'activité très inférieure.

Trois jours après la vaccination, on peut prévoir, d'après le début des réactions locales, quelle sera la valeur du vaccin, mais ce n'est que vers le cinquième jour que l'on peut apprécier nettement le résultat des inoculations.

Technique, instrumentation et produits. — Sept petits tubes-essais de 3 centimètres cubes de capacité et de 6 centimètres de haut ; une pipette de 1 centimètre cube divisée en dixièmes de centimètre cube ; une pipette de 1/10 de centimètre cube, divisée en demi-dixièmes ; quelques pipettes ordinaires (tubes de verre étirés), de l'eau glycérinée à 50 %, suffisent pour faire le contrôle de l'activité du vaccin.

On mettra dans un premier tube à essai 0 c. c. 45 d'eau glycérinée, on mesurera avec la pipette de 1/10 un demi-dixième du vaccin et l'on mélangera ces deux quantités.

Le mélange étant soigneusement fait, on aura une dilution au 1/10. On prélèvera 0 c. c. 2 de cette dilution, que l'on mélangera à 1 c. c. 8 d'eau glycérinée, ce qui donnera une dilution à 1/100 ; 0 c. c. 3 de la dilution à 1/100 mélangé à 1 c. c. 2 d'eau glycérinée, donnera la dilution à 1/500, et 0 c. c. 2 de la dilution à 1/100 mélangé à 2 c. c. 8 d'eau gly-

cérinée donnera la dilution à 1/1000. De chacune de ces trois dernières dilutions, on prélèvera 0 c. c. 3 pour les inoculations cutanées.

Inoculation. — Un lapin de 2 à 3 kilogrammes, à peau blanche (les lapins à pelage coloré ont la peau blanche), suffisamment dépourvu de taches pigmentaires, sera soigneusement rasé sur le dos. La surface d'inoculation, bien lavée, sera divisée en trois parties égales par des lignes transversales faites au violet de gentiane.

La surface antérieure, soit environ 10 × 5, sera inoculée avec 0 c. c. 3 de la dilution à 1/100 ; la surface moyenne sera inoculée de la même façon avec la dilution à 1/500 et la surface postérieure semblablement avec la dilution à 1/1000.

Pour faire l'inoculation cutanée, on prend une pipette ordinaire, dont on coupe nettement l'extrémité, on aspire avec cette pipette les 0 c. c. 3 3que l'on répartit par gouttelettes, d'une façon aussi uniforme que possible, sur la surface à ensemencer. On procède ensuite à l'inoculation en frottant très légèrement la peau avec le bord de la pipette tenue très inclinée ; on doit passer dans tous les sens, de manière à répartir très régulièrement la dilution sur toute la surface et à obtenir une rougeur uniforme de la peau. Un grattage bien fait ne doit pas faire saigner.

Les animaux inoculés doivent être tenus isolés et dans un endroit dont la température ne doit pas être inférieur à + 10 degrés.

Contrôle clinique. — Un vaccin reconnu pur et actif sera d'abord employé pour un nombre limité de primo-vaccinations avant d'être accepté définitivement.

En vaccinant simultanément un bras avec ce vaccin et l'autre bras avec un vaccin déjà en service, on s'assurera que l'activité des deux virus est équivalente. Si quelque doute subsistait encore après le contrôle sur le lapin, les résultats des vaccinations des enfants permettront de formuler une appréciation définitive.

Certificat. — L'ensemble des opérations de contrôle consi-

gné dans des registres spéciaux du laboratoire servira à la rédaction d'un procès-verbal suivant le modèle ci-joint :

Résultats des examens du vaccin X...

Préparé le...

Reçu le...

Examen direct de la pulpe :

Macroscopique (aspect, fluidité, coloration, etc.).

Microscopique (débris épidermiques, corps étrangers, microbes, etc.).

Examen bactériologique des ensemencement :

Qualitatif (espèces microbiennes).

Quantitatif (nombre de colonies sur gélose).

Examen de l'activité de la pulpe :

1° Sur le lapin. Un lapin n° 00 de 0 k. 00, a été inoculé sur le dos, au nez et sur la muqueuse buccale.

a) Les inoculations dorsales ont été faites avec 0 c. c. 3 des dilutions à 1/100, 1/500, 1/1000, sur des surfaces de 00,00 et 00 centimètres carrés, et ont donné après cinq jours ;

b) Les inoculations faites sur le nez et sur la muqueuse buccale avec du vaccin non dilué ont donné (n) résultats positifs sur (6) piqûres.

Ces pustules ont un aspect...

2° Sur l'enfant, (N) enfants âgés de 00 mois ont été vaccinés sur le bras droit en trois endroits avec ce vaccin et sur le bras gauche avec du vaccin déjà en service.

Les résultats au huitième jour ont été les suivants.

CONCLUSION

Vaccin { pur / incomplètement purifié / très souillé } et d'activité { Satisfaisant / ou / insuffisant }

Paris, le 192

Signature :

X...

CONCLUSIONS

1° De tous les modes d'obtention et de préparation du vaccin antivariolique, la pulpe de génisse glycérinée est celle qui offre le plus de garanties d'efficacité et de succès ;

2° Son activité est en rapport : d'une part avec l'état de santé et d'entretien de l'animal inoculé ; et, d'autre part, avec l'état de conservation. A ce point de vue, la conservation de la pulpe congelée en vrac a réalisé un immense progrès ;

3° La pulpe glycérinée exige une surveillance constante du mode de préparation, du mode de conservation, de la pureté et de l'activité des souches employées. Cette surveillance ne peut être exercée utilement que par un centre de recherches et d'études qualifié et indépendant, comme l'Institut supérieur de Vaccine en France ;

4° La purification du vaccin en ce qui concerne la suppression des germes adventices non pathogènes, n'a pas la grande importance que certaines personnes ont voulu lui attribuer. Elle peut être réalisée par l'emploi d'un très grand nombre de substances antiseptiques, grâce à la résistance du germe spécifique, qui est toujours supérieure à celle des germes adventices ;

5° Le vaccin sec est le mode de conservation le meil-

leur pour les pays chauds. Préparé suivant la technique de M. L. Camus, il ne subit jamais, sous l'influence de la chaleur, une perte d'activité aussi rapide que le vaccin glycériné. Dans les colonies françaises voisines de l'équateur, son emploi donne toute satisfaction ;

6° Une technique précise qui permette à coup sûr de transformer le virus variolique en semence vaccinale n'étant pas actuellement fixée, on devra, comme le recommande la Société des Nations, avoir recours, pour la conservation de la virulence des semences, à des soins particuliers des cultures de génisse et à l'emploi, en cas de nécessité, soit à la rétrovaccine, soit au passage du vaccin sur d'autres espèces animales ;

7° Le neuro-vaccin ne saurait être préconisé ; car l'effet du neuro-vaccin de lapin sur l'homme n'est pas encore suffisamment éclairci, comme le dit la Société des Nations, pour fournir un avis définitif ;

8° La question de l'encéphalite dite post-vaccinale n'étant pas encore suffisamment élucidée, nous ne pouvons mieux faire que de conclure avec la Société des Nations (dans son rapport du mois d'août 1928) qu'elle est extrêmement rare, même dans les pays qui sont particulièrement frappés, et qu'elle ne s'observe presque jamais chez les nourrissons à qui on doit faire la primo-vaccination.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*,
TEISSIER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

X

BIBLIOGRAPHIE

ARMSTRONG. — *Post-vaccination tetanus and its prevention.* (J. of. Amer. med. Ass., 1928.)

AUBER. — *Découverte nouvelle d'un procédé simple et facile pour conserver pendant plusieurs années le fluide vaccin.*

BELIN. — *Contrôle du vaccin jennérien. Une modification du procédé Calmette-Guérin.* (Rev. Int. de Vaccine, 1912.)

— *Culture du virus vaccinal in vitro.* (C. R. Soc. Biol., 1913.)

BLANC et CAMINOPETROS. — C. R. Acad. Sciences, 1924 ; C. R. Société Biol., 1923.

BLAXALL. — *La variole en Angleterre pendant l'année 1922, avec quelques notes sur des expériences faites sur ce sujet.* (Bull. Acad. Méd., 1923.)

BLUM et BOUTTIER. — *Incidents et accidents de la vaccination jennérienne.* (Bul. méd., 1925.)

Bouwdyk-Bastiaanse, etc. — *Encéphalite consécutive à la vaccination antivariolique.* (Bull. Acad. Méd., 1925.)

Bretonneau. — *Note sur une nouvelle manière de conserver la vaccine dans des tubes.* (Bulletin de la Société Philomatique, an XII.)

Buchmann et Biglieri. — *Variole et vaccine.* (C. R. Soc. Biol., 1922.)

Calmette et Guérin. — *Contrôle de la valeur des vaccins jennériens par la numération des éléments virulents.* (Ann. Inst. Pasteur, 1905.)

Camus (L.). — *Conservation de la lymphe vaccinale par le froid.* (Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1911.)

— *Le vaccin* (in Cours d'Hygiène, 1927).

— *Le vaccin aux colonies.* (Congrès de la santé et de la prévoyance sociale, Marseille, 1922.)

— *Recherches sur la vaccine de 1907-1914.*

— *Remarques et expériences sur la « neuro-vaccine ».* (Bull. Acad. Méd., 1923.)

— *Jenner et la vaccine.* (Bull. Acad. Méd., 1923.)

— *A propos de la vaccination précoce des nouveau-nés.* (Bull. Acad. Méd., 1920.)

— *La vaccine généralisée dans la série animale.* (J. de Physiol. et de Pathol. génér., 1918.)

— *Rapport général sur les vaccinations et revaccinations à l'Académie de Médecine,* 1927.

Carrieu. — *Au sujet des rapports de la variole et de la vaccine.* (Le Languedoc médical, 1927.)

Cunningham. — *A note on the degeneration of vaccine*

lymphe on passage throngh the same vaccinifer. (Indian J. med. Rasearch, 1927.)

Cunningham and Crusikshank. — *The necessity for a standard for vaccine lymphe with the description of a new test.* (Indian J. med. Research, 1922-23.)

Chambon et Saint-Yves Ménard. — *La vaccine animale.*

Clark. — *Variole et vaccination aux Etats-Unis.* (Bull. Off. Int. d'Hyg. Publ., 1927-1928.)

Comby. — *Trois cas d'encéphalite aiguë d'origine vaccinale.* (Bull. Soc. méd. des Hôp., 1927.)

— *Nouveau cas d'encéphalite post-vaccinale.* (Bull. Soc. méd. des Hôp., 1927.)

Coplans. — *Problems in vaccinia variolae.* (J. Trop. med. and Hyg., London, 1927.)

Delobel et Cozette. — *La vaccine et la vaccination.*

Deschamps. — *La vaccine*, 1839.

Dopter. — *Epidémiologie* (in Traité d'Hygiène Martin-Brouardel, 1925-27).

Droumaguet. — *Histoire des premières vaccinations contre la variole.* (Thèse Paris, 1923.)

Du Nouy. — *Vaccination and time Drop of serum.* (J. of Expérim. med., U. S. A., 1924.)

Duvoir. — *La variolo-vaccine.* (Thèse Paris, 1910.)

D'Espine. — *Le rôle des médecins genevois dans la propagation de la vaccination.* (Bull. Acad. Méd., 1923.)

Etienne. — *Prophylaxie de certains accidents de la vaccine.* (Bull. Soc. des Sc. méd. et biol., Montpellier, 1927.)

Euzière. — *Accidents nerveux post-vaccinaux.* (Paris médical, 1928.)

Félix et Huck. — *Petit manuel pratique de la vaccination,* 1904.

Findlay. — *Immunological and serological studies on the viruses of fowl-pox (variole aviaire) and vaccinia.* (Proceeding of Roy. Society Biol. Sc., 1928.)

Galbiati Gennaro. — *Mémoire sur l'inoculation vaccinale.* (Traduit par Alcide Bonnard in Chambon, 1906.)

Gonzaiez. — *L'utilisation du neuro-vaccin dans la prophylaxie antivariolique.* (Bull. Soc. Biol., 1926.)

Hach. — *Vaccinia studies.* (J. of microbiol. U. S. A., 1928.)

Huber. — *Encéphalite post-vaccinale.* (Bull. Soc. méd. des Hôp., 1926.)

Huon. — *Recherches historiques et médicales sur la vaccine,* 1801.

Jeanselme. — *De la vaccine dans les colonies françaises, anglaises, néerlandaises, et dans le Sud de la Chine.* (Bull. Acad. Méd., 1923.)

Jorge: — *Variole et vaccine. Encéphalite post-vaccinale.* (Bull. Off. Int. d'Hyg. Publ., 1927.)

Jitta. — *Les accidents consécutifs à la vaccination antivariolique.* (Bull. off. Int. d'Hyg. Publ., 1928.)

Kelsh. — *Rapport général sur les vaccinations et les revaccinations,* 1906-1910.

Kelsh, Camus et Tanon. — *Quelques recherches bactériologiques et expérimentales sur le vaccin antivariolique.* (Bull. Acad. Méd., 1907.)

Kelsh, Camus et Tanon. — *Pulpe vaccinale et basses températures.* (Bull. Acad. Méd., 1910.)

Kelsh et Tanon. — *Nouvelle observation sur le vieillissement de la pulpe vaccinale.* (Bull. Acad. Méd., 1906.)

Kelsh, Teissier, Camus, Tanon et Duvoir. — *De la variole-vaccine.* (Bull. Acad. Méd., 1909.)

— *A propos de la variole vaccine.* (Gazette des Hôpi- 1910.)

Kii and Kasai. — *Transformation of the sheep pox virus into vaccinia virus by meaus of testicular passage of rabbits.* (J. of Japan. Soc. Veter. Sc., 1927.)

Landrin. — *Etudes sur la vaccine et la vaccination,* 1867.

Layet. — *Traité sur la vaccination animale,* 1889.

Leake. — *Questions et réponses sur la variole et la vaccination.* (Rev. d'Hyg., 1927.)

— *Description du procédé de vaccination contre la variole, par pression multiple.* (Bull. Off. Int. d'Hyg. Publ., 1928.)

Levaditi, Harvier et Nicolau. — C. R. Soc. Biol., 1921.

Levaditi et Nicolau. — C. R. Soc. Biol., 1922-1928 ; C. R. Acad. Sciences, 1921-1928 ; Ann. Inst. Past., 1923-1928.

Lorain. — *Jenner et la vaccine,* 1870.

Marie (A.). — C. R. Soc. Biol., 1922 ; Bull. Inst. Past., 1922.

Martin et Léger. — *In Traité de Pathologie exotique,* t. VII, 1919.

Montagnol. — *Considération sur l'épidémiologie et pro-*

phylaxie de la variole. (Thèse Montpellier, 1926.)

NETTER. — *Encéphalite post-vaccinale.* (Bull. Soc. méd. des Hôp., 1926.)

NICHOLS. — *Edward Jenner and vaccination.* (Med. Journ. and Record, 1928.)

NOGUCHI. — *Pure cultivation in vivo of vaccine virus free from Bacteria* (J. of Experim. med., U. S. A., 1915-1918.)

PAIN. — *Une souche vaccinale pure : le neuro-vaccin.* (Thèse de Paris, 1925.)

PIERRET. — *Vaccination antivariolique. Complications nerveuses. L'expérience anglaise.* (In Biol. méd., 1929.)

Rapport de la Commission de la variole et de la vaccination à la session de l'organisation d'Hygiène à la S. D. N., tenue à Genève du 22 au 25 août 1928.

REYNALS. — *Exaltation de l'activité du virus vaccinal par les extraits de certains organes.* (C. R. Soc. Biol., 1928.)

RING. — *A treatise on the cow-pox containing the history of vaccine inoculation.* (London, 1801-1803.)

— *An auswer to M. Goldson proving that vaccination is a permanent security against the small-pox.* (London, 1804.)

— *An auswer to Dr Moseley containing a defense of vaccination.* (London, 1805.)

RONDELET. — *La médecine du passé. Défense contre la variole.* (Méd. int. illustrée.)

Scamman and Dudley. — *The efficacity of vaccination against small-pox.* (Boston med. and Surg. Journ., 1926.)

Skinbrenner. — *Traité sur la vaccine*, 1846.

Société des Nations. — *Rapport de la Commission de la variole et de la vaccination*, août 1928.

Tanon. — *Titres scientifiques*, 1928.

— *L'importance du vaccin jennérien dans les rapports entre la France, l'Afrique du Nord et les colonies.* (Rapp. au 5e Congrès de la Mutualité coloniale, à Rabat, 1927.)

— *La conservation du vaccin antivariolique dans les pays chauds.* (Rev. prat. des Maladies des pays chauds, 1924.)

Teissier. — *Vaccine et variole.* (Bull. Acad. Méd., 1923.)

— *A propos de la vaccination jennérienne.* (Bull. méd., 1927.)

Teissier, Gastinel et Reilly. — C. R. Soc. Biol., 1924.

Teissier et Tanon. — *In Traité de médecine Roger-Widal-Teissier*, t. II, 1928.

Teissier, Reilly et Rivalier. — *Essai d'obtention d'une neuro-variole.* (C. R. Soc. Biol., 1924.)

— *L'inoculation testiculaire du virus variolique chez le singe.* (C. R. Soc. Biol., 1929.)

Thomas. — *Comparison of reactions to dermo-vaccine and to neuro-vaccine for small-pox.* (J. of Infect. diseases, U. S. A., 1927.)

Thornton. — *Preuves de l'efficacité de la vaccine* (Traduit par Dufour, 1807.)

Vaillard. — *Manuel pratique de la vaccination animale*, 1886.

Vaughan. — *Small-pox before and after Jenner.* (Hygeia, Chicago, 1923.)

Voigt. — *Le vaccin conservé au frigorifique et les appareils frigorifiques.* (In Revue Internat. de la vaccine, 1914.)

Voisin. — *Mémoire sur la vaccine*, 1801.

Voizard et Baize. — *Encéphalite post-vaccinale et pathogénie.* (Gazette des Hôp., 1927.)

Wilson and Ford. — *Nervous complications of variolae, vaccinia and varicellae.* (Bull. of John Hopkin's Hospit., 1927.)

Wong (K.-C.). — *Small-pox in China.* (Nat. med. Journ. China, Shanghaï, 1918.)

Wurtz et Camus. — *Contrôle du vaccin.* (Bull. Acad. Méd., 1917.)

TABLE DES MATIÈRES

Pages

I. — Introduction..... 13

II. — Vaccination directe :

a) De l'animal à l'homme..... 16
(Horse-pex ; cow-pox)

b) D'homme à homme (bras à bras)..... 17

III. — Vaccin glycériné..... 19

IV. — Recherche d'un vaccin plus actif et plus facile a conserver :

1° Vaccin du bufflon..... 24
2° Asino-vaccin..... 24
3° Vaccin du lapin..... 24
4° Rétrovaccin..... 24
5° Variolo-vaccine..... 24

V. — Perfectionnements spéciaux :

Vaccin purifié..... 28
Vaccin sec..... 35

VI. — La culture de la vaccine et neuro-vaccine..... 37

VII. — La question de l'encéphalite post-vaccinale..... 41

VIII. — Controle du vaccin..... 44

IX. — Conclusions..... 53

X. — Bibliographie..... 55